

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942 **1943**

THESE

N°

2

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Mention Médecine

PAR

KALOUSDIAN SARKIS

Né le 4 Mars 1899, à Damas (Syrie)

13 JANV 1943

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'HÉPATITE GRAISSEUSE
DES
TUBERCULEUX PULMONAIRES

Président : M^r le Professeur M. LOEPER

S. KALOUSDIAN

IMPRIMEUR

75, Passage du Caire - PARIS (2°)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1942

N°

Nom du Candidat : KALOUSDIAN

Prénom : SARKIS

Date de la soutenance :

Numero d'ordre :

Ces deux mentions seront complétées par le service de la Bibliothèque

1

KALOUSDIAN (Sarkis). —

Contribution à l'étude de l'Hépatite graisseuse des tuberculeux pulmonaires. — Paris, Imp. S. Kalousdian, 75, passage du Caire, 1942, in-8° 67 p. (Th. méd. (Un.), PARIS, 1942.

N°).

2

KALOUSDIAN (Sarkis). —

Contribution à l'étude de l'Hépatite graisseuse des tuberculeux pulmonaires. — Paris, Imp. S. Kalousdian, 75, passage du Caire, 1942, in-8° 67 p. (Th. méd. (Un.), PARIS, 1942.

N°).

3

KALOUSDIAN (Sarkis). —

Contribution à l'étude de l'Hépatite graisseuse des tuberculeux pulmonaires. — Paris, Imp. S. Kalousdian, 75, passage du Caire, 1942, in-8° 67 p. (Th. méd. (Un.), PARIS, 1942.

N°).

4

KALOUSDIAN (Sarkis). —

Contribution à l'étude de l'Hépatite graisseuse des tuberculeux pulmonaires. — Paris, Imp. S. Kalousdian, 75, passage du Caire, 1942, in-8° 67 p. (Th. méd. (Un.), PARIS, 1942.

N°).

Nom du Candidat : KALOUSDIAN

Prénom : SARKIS

Date de la soutenance :

Numero d'ordre :

Ces deux mentions seront complétées par le service de la Bibliothèque

1

KALOUSDIAN (Sarkis). —
Contribution à l'étude de l'Hépatite
graisseuse des tuberculeux pulmo-
naires. — Paris, Imp. S. Kalousdian,
75, passage du Caire, 1942, in-8°, 67 p.
(Th. méd. (Un.), PARIS, 1942.
No .)

2

KALOUSDIAN (Sarkis). —
Contribution à l'étude de l'Hépatite
graisseuse des tuberculeux pulmo-
naires. — Paris, Imp. S. Kalousdian,
75, passage du Caire, 1942, in-8°, 67 p.
(Th. méd. (Un.), PARIS, 1942.
No .)

3

KALOUSDIAN (Sarkis). —
Contribution à l'étude de l'Hépatite
graisseuse des tuberculeux pulmo-
naires. — Paris, Imp. S. Kalousdian,
75, passage du Caire, 1942, in-8°, 67 p.
(Th. méd. (Un.), PARIS, 1942.
No .)

4

KALOUSDIAN (Sarkis). —
Contribution à l'étude de l'Hépatite
graisseuse des tuberculeux pulmo-
naires. — Paris, Imp. S. Kalousdian,
75, passage du Caire, 1942, in-8°, 67 p.
(Th. méd. (Un.), PARIS, 1942.
No .)

ANNÉE 1942

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Mention Médecine

PAR

KALOUSDIAN SARKIS

Né le 4 Mars 1899, à Damas (Syrie)

Présentée et soutenue publiquement le 19

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'HÉPATITE GRAISSEUSE
DES
TUBERCULEUX PULMONAIRES

Président : M^r le Professeur M. LOEPER

S. KALOUSDIAN

IMPRIMEUR

75, Passage du Caire - PARIS (2^e)

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Henri BENARD.
Pathologie expérimentale et comparée	CHIRAY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P. VALLERY-
	RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	LENORMANT.
	MONDOR.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BROcq.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.
Professeurs sans chaire	



11. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE .. Pathologie chirurgicale.
BARIETY Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin) Hydrologie.
BONNET . . . Bactériologie.
BOULIN Pathologie médicale.
BROUET . . . Pathologie médicale.
BULLIARD .. Histologie.
CACHERA . . . Pathologie médicale.
CORDIER . . . Anatomie.
COSTE Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger). Urologie.
DELARUE . . . Anatomie pathologique.
DELAY . . . Pathologie médicale.
DEGREZ (H.) . Physique.
DESOILLE .. Médecine légale
DIGONNET .. Obstétrique.
DOGNON . . . Physique.
FEVRE . . . Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BRENTANO . . . Pathologie chirurgicale.
GALLIARD ... Parasitologie.
GARCIN . . . Pathologie médicale.
M^{lle} GAUTHIER-VILLARS Anatomie
pathologique.
DE GENNES . Pathologie médicale.

MM.

HAGUENAU . Pathologie médicale.
LACOMME ... Obstétrique.
LANTUEJOUL Obstétrique.
LAVIER Parasitologie.
LELONG Pathologie médicale.
LEMAIRE Pathologie expérimentale.
LENÈGRE .. Pathologie médicale
Mlle J. LEVY. Pharmacologie.
MARCHAL .. Pathologie médicale.
MENEGAUX . Pathologie chirurgicale.
MOLLARET .. Pathologie médicale.
MOUQUIN ... Pathologie médicale.
PATEL Pathologie chirurgicale
PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
RENARD Ophthalmologie.
RICHET Physiologie.
SENEQUE Pathologie chirurgicale.
SICARD Pathologie chirurgicale.
SOULIE Pathologie médicale.
SUREAU Obstétrique.
TURPIN Pathologie médicale.
WILMOTH ... Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE ... Pathologie chirurgicale.
CHAILLEY-LERT . . . Physiologie.
GUENIOT Obstétrique.
HEITZ-BOYER Pathologie chirurgicale.
HUGUENIN ..Anatomie Pathologique

MM.

LE LORIER .. Obstétrique.
NEVEU-
LEMAIRE Parasitologie.
PIEDELIEVRE Médecine légale.
VAUDESCAL. Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULE		GATELLIER	
CHABROL ..		DE GAUDART-	
CHEVALLIER		D'ALLAINES	
LAROCHE		MOULONGUET	
LIAN		MOURE	
MOREAU			
SEZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
VIGNES			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé ..	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LOEPER

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Saint Antoine
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait le grand
honneur de bien vouloir ac-
cepter la présidence de cette
thèse.*

A MONSIEUR LE PROF. AGRÉGÉ A. LEMAIRE

*Qui m'a inspiré le sujet
de cette thèse, et qui m'a guidé
dans mon travail, l'expression
de ma profonde reconnaissance.*

A MES PROFESSEURS
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

AU DOCTEUR ALI IZZET BEY
MÉDECIN-CHEF DE LA CLINIQUE DES WAKFS
ALEXANDRIE

A MES CAMARADES D'ÉTUDES

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE
LE DOCTEUR ARTINE KALOUSDIAN

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE
MICHEL

A MA CHÈRE REINE

En gage de mon affection.

A MES SŒURS, A MES TANTES

A MES PARENTS ET AMIS

INTRODUCTION

L'hépatite graisseuse des tuberculeux n'est pas un domaine inexploré. Si, à la suite de tant d'autres, nous nous hasardons dans ses sentiers, c'est que, d'une part, depuis quelques années, les méthodes d'investigation en pathologie hépatique ont fait de notables progrès; d'autre part, un peu plus de lumière vient d'être projetée sur l'étiologie et la pathogénie d'un de ses principaux symptômes: *l'œdème*.

L'épreuve de la galactosurie provoquée est maintenant employée couramment comme critère d'insuffisance hépatique. Mais c'est, sans conteste, dans l'hépatite des tuberculeux que sa valeur diagnostique et pronostique est la plus grande; dans nulle autre maladie chronique du foie, les éliminations de galactose n'atteignent des taux comparables à ceux de la stéatose tuberculeuse.

La ponction-biopsie du foie, libérée de la hantise des accidents hémorragiques, grâce à une technique améliorée et à des précautions préalables, est devenue une intervention en vogue. Son utilisation systématique, à titre de complément d'investigation, dans le cas particulier de l'hépatite graisseuse des tuberculeux, est un fait récent.

La fréquence des œdèmes chez les tuberculeux cavitaires est d'une observation courante en clinique. Attribués successivement et selon les tendances médicales des époques :

— à la néphrite,

— à l'amylose rénale,

et considérés, pendant longtemps, à défaut d'étiologie franche, comme des œdèmes cachectiques, la tendance actuelle est de les rattacher au foie .

Dans le service, toutes les femmes atteintes de tuberculose pulmonaire, que nous avons pu examiner et qui présentaient des œdèmes, avaient un gros foie, révélé graisseux à la biopsie ou à l'autopsie ; si bien, qu'en présence d'un œdème chez un bacillaire, il est devenu systématique d'examiner le foie.

HISTORIQUE

La stéatose tuberculeuse du foie est signalée dès 1829 par Andral qui s'exprime ainsi: « Presque tous les cas de dégénérescence graisseuse du foie se rencontrent chez les phthisiques ».

Plus tard, Brissaud, Toupet, Péron, Hanot, Lauth, Sabourin, Klebs, Orth et Simmonds précisent les caractères macroscopiques et microscopiques du foie gras tuberculeux, et, tout en insistant sur la coexistence habituelle de la tuberculose pulmonaire, considèrent la stéatose comme une altération purement cachectique, dépourvue de toute spécificité.

Vers la fin du 19^e siècle, l'attention des anatomo-pathologistes est retenue par les lésions folliculaires ou scléreuses du foie; la stéatose est reléguée au second plan.

Arnold, en 1880, rapporte 42 cas de lésions bacillaires du foie à l'autopsie de 50 tuberculeux pulmonaires.

Dans le domaine expérimental, Briguer de Berne avait déjà réussi, dès 1879, à provoquer l'apparition de lésions tuberculeuses dans le foie du cobaye, au moyen d'inoculations de substances tuberculeuses.

Avec la découverte du bacille tuberculeux par R. Koch, en 1882, on assiste à une recrudescence des recherches, tant sur la tuberculose pulmonaire que sur ses complications hépatiques.

Hanot, Gilbert, Jagic, A. Lauth, Hutinel, Sabourin, Fränkel, Bäümeler et d'autres, décrivent les différentes variétés des lésions tuberculeuses du foie, en particulier, les cirrhoses tuberculeuses.

Entre 1908 et 1912, Gougerot, Poncet et Libermeister montrent que le bacille tuberculeux est capable de produire, à côté des lésions spécifiques, des altérations du type inflammatoire sans aucune formation spécifique. C'est ainsi, qu'avec l'amylose, la question de la stéatose remonte à la surface.

Au fur et à mesure que se multiplient les constatations nécropsiques, on se rend compte que l'atteinte du foie s'observe non seulement chez les malades morts de tuberculose pulmonaire, mais aussi chez ceux dont les lésions pulmonaires sont restées latentes, et qui ont succombé à une maladie intercurrente. Dès lors, l'ambition des cliniciens s'assigne comme but la découverte de la souffrance du foie pendant la vie même du phtisique.

Roubakine, en 1916, et surtout E. Aubertin, en 1921, étudient, dans leurs thèses, le problème du foie chez les tuberculeux à la lumière des moyens d'investigation dont on dispose à l'époque. L'épreuve de la galactosurie provoquée n'a pas vu le jour encore; la ponction-biopsie du foie, tentée timidement dans d'autres maladies, est retombée dans

l'oubli par crainte des accidents.

Grâce aux travaux du Prof. Fiessinger et de ses collaborateurs, le test de la galactosurie provoquée est mis au point vers 1932, et constituera, désormais, un procédé de diagnostic de grande valeur dans la recherche de l'hépatite graisseuse.

Entre temps, Bingel, en 1923, avait ressuscité la ponction-biopsie du foie. Peu à peu, les publications sur ce sujet se multiplient. Mais une certaine méfiance, justifiée d'ailleurs par quelques cas d'accidents mortels, freinait son essor. C'est dans ces conditions que MM. Chiray, N. Fiessinger et M. Roux ont récemment codifié sa technique, ses indications et contre-indications, ainsi que les précautions dont on doit s'entourer à son égard.

Enfin mon maître, André Lemaire, vient d'utiliser la ponction-biopsie dans de nombreux cas d'hépatite graisseuse, chez ses malades atteintes de tuberculose pulmonaire.

Parmi les travaux récents sur la stéatose hépatique, citons ceux de Besançon, Braun, M. Villaret, Léon Bernard, Rist, et tout particulièrement une étude du Prof. M. Loeper et de son collaborateur P. Mozziconacci, à laquelle nous avons fait de nombreux emprunts.

ETIOLOGIE

Deux faits retiennent l'attention de l'observateur dans l'étude du foie chez les tuberculeux :

— *La fréquence de l'atteinte hépatique;*

— *La bénignité relative des lésions tuberculeuses que l'on rencontre dans cet organe.*

Le premier de ces phénomènes peut s'expliquer, avant tout, par l'importance des voies d'apport :

— L'artère hépatique met le foie en communication avec la circulation générale;

— La veine porte lui apporte le sang du tube digestif, du pancréas et de la rate. Or, Calmette a montré que le bacille tuberculeux, dont la présence est habituelle dans le tractus digestif des phtisiques, peut traverser la muqueuse intestinale sans que celle-ci soit obligatoirement lésée. Ce passage se ferait surtout à la faveur de l'absorption des graisses.

— Enfin, la lymphe, dans laquelle les bacilles sont constamment brassés, selon l'expression de Grancher, leur

offre une voie de propagation commode. Le réseau lymphatique particulièrement riche du foie est en rapport, d'une part, avec les ganglions abdominaux, d'autre part, avec les ganglions médiastinaux, la plèvre et les poumons.

— La voie cholédocienne rétrograde paraît bien rarement être suivie par les bacilles.

En second lieu, on peut incriminer une fragilité acquise ou constitutionnelle du parenchyme hépatique. On sait quel rôle important est dévolu au foie dans la protection générale de l'organisme. La prédisposition toute particulière des insuffisants hépatiques vis-à-vis de la tuberculose pulmonaire, est bien connue depuis les travaux de N. Fiessinger sur l'anergie hépatique. Réciproquement, les lésions bacillaires peuvent retentir sur le foie avec d'autant plus de facilité que la déficience de celui-ci est plus prononcée.

On est frappé par le fait que, malgré tous ces facteurs péjoratifs, les lésions avancées du type ulcéro-caséux, analogues à celles des poumons, sont relativement rares au niveau du foie. Les bacilles eux-mêmes sont rarement rencontrés. Par contre, la stéatose, altération comparativement atténuée, est de beaucoup la plus fréquente.

Pour s'expliquer cette résistance du tissu hépatique, il faut se rappeler :

— que le système réticulo-endothélial, auquel appartiennent les cellules de Kupfer, atteint dans le foie un degré de développement qui dépasse largement celui des poumons;

— que les voies biliaires constituent un émonctoire de première importance; la bile chasse les bacilles de Koch comme beaucoup d'autres bactéries. Possède-t-elle, en outre, une propriété quelconque sur le bacille tuberculeux? Il est difficile de l'affirmer; car, si Calmette a obtenu une atténuation de virulence, grâce à de nombreux passages successifs sur des milieux contenant de la bile, ce liquide n'a pu provoquer, entre les mains d'autres expérimentateurs, aucune atténuation de virulence ni empêcher la prolifération des bacilles.

— que la cellule hépatique neutralise les toxines par le mécanisme des glyco et sulfo-conjugaisons.

PATHOGÉNIE

Normalement, les graisses absorbées ont une double destination: la partie constituée par les acides gras non saturés est consommée pour les besoins immédiats de l'économie; l'autre partie, composée d'acides gras saturés, de constitution chimique plus stable, est mise en réserve dans le panicle adipeux. Quand l'organisme fait appel à ses réserves, c'est principalement dans le foie et en présence des phosphatides que les acides gras saturés sont oxydés par le processus de la désaturation.

L'analyse chimique du foie gras tuberculeux montre une augmentation notable des graisses dont le taux atteint 55 à 59 % de l'extrait sec, au lieu de 10 % à l'état normal. Dans un cas de M. Loeper et Mozziconacci, la proportion de graisses représentait 76 % du poids sec. Elles sont constituées par les acides gras, la cholestérine et les phosphatides. Les acides gras sont l'acide oléique, palmitique, stéarique et linoléique. L'acide oléique du foie diffère de l'acide oléique des tissus par la place de la double liaison.

Le cholestérol atteint 1,5 % du poids sec.

Ce qui est remarquable, c'est la diminution très nette du

taux des phosphatides et la disparition presque totale du glycogène.

Or, la désintégration des acides gras ne peut se réaliser sans le concours des phosphatides. Selon O. Lœw cette transformation se ferait dans la molécule même des phosphatides du foie; « La lécithine est une machine à brûler les acides gras » dit-il. Ce fait est confirmé par P. Hartley qui a trouvé une forte proportion d'acides gras non saturés dans la molécule des phosphatides.

La disparition du glycogène dans le foie gras des tuberculeux peut être rapprochée d'un phénomène analogue au cours de l'intoxication chloroformique expérimentale. N. Fiessinger a montré, en effet, que le glycogène disparaît avant même que la dégénérescence graisseuse soit consommée.

Deux théories se sont opposées pour expliquer la pathogénie de la stéatose tuberculeuse:

Selon Virchow, il s'agissait d'une dégénérescence vraie de la cellule hépatique avec, d'une part, la transformation des protides et des glucides en lipides, d'autre part, la mise en liberté des graisses dissimulées du cytoplasme.

Cette opinion a été combattue par Gilbert et Surmont, et, il est aujourd'hui généralement admis qu'il s'agit non pas d'une dégénérescence graisseuse proprement dite, mais d'une simple surcharge. Plusieurs constatations histologiques plaident en faveur de cette dernière conception:

— *L'intégrité du noyau cellulaire* est la règle dans le foie gras tuberculeux; on n'observe jamais de pycnose nucléaire mais, bien au contraire, il n'est pas exceptionnel de rencontrer des noyaux en pleine activité karyokinétique.

— Les graisses accumulées dans le foie ont une *origine extra-hépatique* pour la plus grande partie. Gilbert et Surmont ont montré qu'elles proviennent des réserves de l'organisme et qu'elles arrivent au foie par la voie sanguine. Ces auteurs ont en effet constaté que la stéatose est d'autant plus importante que les réserves adipeuses de l'économie sont plus grandes au début de l'expérience. De plus, les graisses de surcharge sont de nature identique à celles des réserves; on l'a démontré en engraisant l'animal en expérimentation avec des graisses étrangères.

Toutefois, il est probable que les graisses du foie tuberculeux ne soient pas uniquement prélevées sur le pannicule adipeux; étant donné la richesse en corps gras des foyers caséifiés, il est permis de penser qu'ils contribuent à la constitution de la surcharge graisseuse du foie. Les bacilles eux-mêmes sont très riches en lipides et leur élimination par les voies biliaires est maintenant, tant cliniquement qu'expérimentalement, bien établie.

On a décrit au bacille tuberculeux deux sortes de toxines: Les unes, solubles dans les plasmas, seraient responsables de la fièvre et de la mobilisation des réserves adipeuses; les autres, liposolubles, seraient à l'origine de la stéatose. Elles seraient véhiculées jusqu'au foie par les graisses mobilisées

et léseraient, au sein de la cellule hépatique, les organes chargés normalement de la transformation des lipides. Il est à noter que parmi les agents stéatogènes, les poisons liposolubles, qu'ils soient d'origine chimique ou de provenance bactérienne, sont les plus actifs. Cette action à distance du bacille de Koch, par l'intermédiaire des toxines solubles, n'est pas admise unanimement; certains auteurs ne lui reconnaissent qu'une action purement locale, inséparable du corps microbien; d'autres invoquent l'intervention possible de la forme filtrable du virus tuberculeux.

A côté du rôle évident de l'atteinte du foie, il ne faut pas négliger celui des lésions pulmonaires. Les fonctions lipopexique et lipodiérétique des poumons ont été démontrées par Roger et Binet. En clinique, c'est en général chez des malades présentant des lésions pulmonaires étendues que l'on rencontre l'hépatite graisseuse. Il est permis de penser, par conséquent, qu'à l'insuffisance hépatique s'ajoute la *déficiencce de la fonction lipolytique des poumons*.

On peut se demander si une *déficiencce pancréatique* n'a pas sa part de responsabilité dans la pathogénie de la stéatose. Le Prof. M. Lœper et son élève Lesobre ont montré que l'insuffisance pancréatique n'est pas rare chez les tuberculeux et qu'elle se traduit histologiquement par une hypertrophie des îlots de Langerhans, indice d'une irritation de ces organes. Or, ceux-ci secrètent, en dehors de l'insuline, une substance à action lipolytique analogue à la lipase.

Enfin, *l'intervention du sympathique* a été révélée par

les expériences récentes de Wertheimer, citées par M. Lœper et Mozziconacci:

L'hépatite graisseuse ne peut se produire expérimentalement que si la moelle dorsale et les nerfs du foie sont intacts. Reilly et Brocard ont produit la surcharge graisseuse en excitant les splanchniques ou les nerfs du pédicule hépatique au moyen de substances toxiques diluées; huile phosphorée, alcool ou toxine diphtérique. La stéatose serait-elle le fait d'une excitation du sympathique par les toxines tuberculeuses?

En résumé, deux phénomènes essentiels président à la surcharge graisseuse du foie chez le tuberculeux:

- *exagération des apports de graisses vers le foie;*
- *ralentissement du catabolisme lipidique.*

L'exagération des apports est constituée par la mobilisation des corps gras en provenance de trois sources différentes:

- le pannicule adipeux, principalement;
- les foyers de caséification pulmonaires;
- l'enveloppe des bacilles tuberculeux.

Le ralentissement du métabolisme lipidique est dû en premier lieu à une insuffisance hépatique. Celle-ci est provoquée, soit directement, par le contact des poisons liposolubles avec la cellule hépatique, soit indirectement, par l'intermédiaire d'une irritation du sympathique du foie. En outre, il s'y ajoute une insuffisance de la fonction lipo-

lytique des poumons par suite des destructions étendues de parenchyme pulmonaire. Enfin, dans certains cas, une insuffisance pancréatique peut aggraver le trouble.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Le foie est hypertrophié, avec des bords mousses, des faces bombées et une surface lisse gardant l'empreinte en godet du doigt qui la déprime. Sa couleur est jaune-beurre; sa densité est diminuée; sa consistance est molle et pâteuse. Sa tranche de section est jaunâtre, exsangue, onctueuse, graissant la lame du couteau et tachant le papier. La bile contenue dans la vésicule biliaire est de faible quantité; elle est pâle et incolore.

Microscopiquement, après coloration au soudan III ou à l'acide osmique, les cellules hépatiques sont envahies par des granulations graisseuses de dimensions variables; au maximum, une grosse vésicule de graisse distend la cellule et refoule le cytoplasme vers la périphérie sous forme d'un très mince croissant. La chromatine et les nucléoles sont généralement visibles. La pycnose est exceptionnelle; on rencontre même parfois des figures de karyokinèse. L'infiltration est diffuse mais prédominante autour des espaces porte.

On peut rencontrer, par endroits, entre les zones envahies par la graisse, quelques follicules tuberculeux à topographie

périvasculaire ou péricanaliculaire. Les lésions nodulaires ou caverneuses sont beaucoup plus rares. Il est difficile de mettre en évidence le bacille tuberculeux dans le foie.

En dehors de cette forme diffuse, Sabourin a décrit une forme systématisée de la stéatose, sous le titre *d'hépatite nodulaire graisseuse*; ici, la graisse forme des îlots de 3-10 $\frac{m}{m}$ de diamètre disposés concentriquement autour de l'espace-porte. Les travées hépatiques sont tassées vers la veine centro-lobulaire; ce n'est que tardivement qu'elles peuvent être atteintes de stéatose.

SYMPTOMES

Le tableau clinique de l'hépatite graisseuse est remarquable par l'indigence de sa symptomatologie; par contre, les quelques signes qui la trahissent sont d'une netteté et d'une fidélité suffisantes pour que le diagnostic en soit très facile.

1. SIGNES CLINIQUES. — Dans la forme habituelle, *l'hépatomégalie* constitue le signe clinique majeur. Elle existe souvent à l'état isolé. Elle relève principalement de l'accumulation de la graisse dans le foie, mais elle n'est peut-être pas tout à fait étrangère à un certain degré d'infiltration séreuse.

Le foie est hypertrophié uniformément, sans bosselures sur sa partie accessible à la palpation. Son bord inférieur est mousse et difficile à accrocher par le procédé de Glénard; il peut descendre plus ou moins bas au-dessous du rebord costal. C'est un foie qui se percute plus qu'il ne se palpe. Dans la majorité des cas il n'est pas douloureux ni spontanément ni à la pression. Mais il faut savoir qu'il existe une forme douloureuse de la stéatose; M. Læper et Mozziconacci en ont rapporté récemment un cas. Notre observa-

tion N° II concerne aussi une forme douloureuse. L'ascite est absent ou peu notable, la circulation collatérale, la splénomégalie, le subictère et l'ictère (en dehors de la forme terminale ictérique), font défaut; les hémorragies ne sont pas fréquentes.

Les symptômes généraux tels que l'asthénie, l'amaigrissement, la fièvre élevée, l'hypotension artérielle ne peuvent pas être mis sur le compte de l'hépatite graisseuse étant donné qu'ils font partie de la symptomatologie de la tuberculose pulmonaire.

Par contre, les troubles digestifs ont une certaine valeur diagnostique. Il s'agit surtout d'intolérance vis-à-vis de certains aliments ou médicaments et se manifeste par de la diarrhée, du prurit, de l'urticaire et de la céphalée.

2. SIGNES BIOLOGIQUES. — Les seuls importants sont:

— *Les troubles de la fonction glycopexique du foie;*

— *Les troubles du métabolisme de l'eau.*

Il n'y a pas de rétention pigmentaire; les urines ne contiennent ni pigments biliaires ni urobiline; il n'y a pas de troubles importants de la crase sanguine; l'élimination des substances colorantes n'est pas perturbée d'une façon notable.

A. Troubles de la fonction glycopexique. — On sait, depuis les expériences célèbres de Claude Bernard, que le foie emmagasine le glycogène.

Les glucides élaborés par la digestion intestinale, sont transportés au foie par la voie portale sous forme de glucose et lévulose. Ces hexoses y sont transformées en glycogène qui, à son tour, est livré à la circulation par les veines sus-hépatiques, au fur et à mesure des besoins énergétiques de l'organisme. Ces transformations successives sont réalisées en présence d'un ferment unique dont l'action est réversible.

Une partie du glycogène hépatique est destinée à participer à la fonction antitoxique du foie par l'intermédiaire des glyco-conjugaisons, comme le glutathion, corps soufré, y participe par le mécanisme des sulfo-conjugaisons.

Roger avait déjà signalé ce rôle protecteur du glycogène. Les expériences de N. Fiessinger l'ont confirmé et ont démontré, en outre, qu'au cours de l'intoxication chloroformique de l'animal, la disparition du glycogène précède toujours l'apparition de la dégénérescence de la cellule hépatique.

Parmi les activités si nombreuses du foie, la fonction glycogénique est celle dont la perturbation reflète le mieux et de la façon la plus précoce, l'atteinte de la cellule hépatique chez les tuberculeux.

Elle peut être étudiée sous ses deux aspects;

La glycopexie et la glycogénèse.

Nous étudierons successivement les divers procédés d'examen susceptibles de nous révéler leurs troubles.

a. *EPREUVES FONCTIONNELLES DE LA FONCTION GLYCOPEXIQUE DU FOIE*: La première en date est l'épreuve de la glycosurie provoquée. Elle est actuellement abandonnée en raison de ses défauts que l'on peut résumer comme suit:

— Le foie n'est pas un élément unique dans l'appareil glyco-régulateur; le pancréas, les muscles, les glandes endocrines et le système nerveux y figurent.

— Le glucose est le sucre le plus métabolisé (N. Fiesinger).

— L'existence d'un seuil d'élimination pour le glucose ne permet pas une appréciation correcte de la quantité ayant échappé à l'action glycopexique du foie.

Le test d'hyperglycémie provoquée, pratiqué selon la technique de M. Labbé et F. Nepveux, marque un progrès sur le précédent, car il élimine la servitude du seuil rénal. Ces auteurs apprécient l'importance de l'hyperglycémie provoquée en mesurant la surface, en cm^2 , d'un triangle ayant pour base la durée de l'épreuve, exprimée en heures, et, pour hauteur, le taux d'hyperglycémie maxima, en grammes.

Dans le but d'obvier aux inconvénients du glucose, certains expérimentateurs ont préconisé l'emploi du *lévulose*. Il semble, en effet, que le foie soit le seul organe capable de fixer cette hexose. Mais son administration, à la dose exigée, provoque des phénomènes d'intolérance tels que nausées, vomissements, diarrhée. D'ailleurs, les résultats obtenus ne

sont guère convaincants.

Le choix des chercheurs s'est arrêté finalement sur le galactose que R. Bauer utilisa pour son *épreuve de la galactosurie provoquée*. Ce sucre a l'avantage d'être exempt de la plupart des vices reprochés à ses prédécesseurs; le pancréas et les tissus sont sans action sur lui; il n'existe aucun seuil d'élimination rénale à son égard.

Mais l'épreuve de la galactosurie provoquée, interprétée dans sa forme initiale, s'est montrée, en pratique, d'une valeur discutable. L'accord n'est pas fait sur le chiffre normal de la galactosurie qu'on doit trouver chez le sujet sain, après administration de 40 grammes de galactose.

C'est pourquoi, la modification apportée à ce test par N. Fiessinger, Thiébaud et Dieryck, lui a restitué un intérêt qui le place au premier rang des examens fonctionnels utilisés dans le diagnostic de l'insuffisance hépatique en général, et dans celui de l'hépatite des tuberculeux, en particulier.

Ces auteurs ont montré que, dans l'épreuve de la galactosurie provoquée, l'indice d'une insuffisance hépatique n'est pas la quantité totale de galactose éliminée pendant la durée de l'examen, mais le taux de sa concentration dans les différents échantillons d'urine.

Sa technique consiste à faire ingérer au sujet, qui aura vidé préalablement sa vessie, 40 grammes de galactose dissous dans 200 cc d'eau. On recueille les urines de 8 h. à 10 h., de 10 h. à 12 h., de 12 h. à 18 h. et de

18 h. à 8 h. le lendemain. On recherche le taux du galactose dans chacune de ces mictions.

Les chiffres trouvés chez les sujets normaux sont :

I moins de 6 ‰

II moins de 1 ‰

III néant

IV néant

En cas d'insuffisance hépatique l'épreuve est plus ou moins perturbée. Les concentrations les plus élevées se trouvent surtout dans les deux premières mictions.

Au cours de la stéatose des tuberculeux avérés cette épreuve possède une valeur diagnostique considérable; mais elle est appelée à rendre des services plus précieux encore chez ceux dont les lésions pulmonaires sont guéries, stabilisées ou latentes.

R. Picard, P. Perrin et G. Franck ont récemment présenté des observations de tuberculeux pulmonaires chez qui la persistance d'un mauvais état général, ou son aggravation, étaient en désaccord avec l'état pulmonaire. Dans un certain nombre des cas, il s'agissait de malades souffrant de tuberculose intestinale latente, mais dans les autres cas, cette « discordance » des lésions pulmonaires avec l'état général était imputable à une hépatite qui fut mise en évidence grâce à l'épreuve au galactose.

L'atteinte du foie chez les tuberculeux latents avait déjà été signalée par E. Aubertin en 1921. Quelques années

plus tard, Th. Hausmann, dans une étude sur « l'hépatite au cours du 2^e stade de Ranke », a insisté, à nouveau, sur sa grande fréquence. Mais à l'époque, l'épreuve de la galactosurie provoquée n'était pas encore mise au point, si bien que l'auteur était obligé de se contenter pour établir son diagnostic, des seuls signes physiques de l'hépatite, aidés, il est vrai, de l'apparition de réactions générales et hépatiques après injection d'un milligramme de tuberculine.

Aujourd'hui, le test ayant fait ses preuves, et son inocuité établie, sa pratique systématique chez les tuberculeux, permet une surveillance aisée et fidèle de l'intégrité de la cellule hépatique. Il possède, en outre, une valeur pronostique, à la condition d'être répété périodiquement chez le même malade. On conçoit quel bénéfice on peut en tirer, dans l'intérêt des malheureux dont le foie est destiné à subir les assauts réitérés de la suralimentation et de la chrysothérapie.

Certes, on peut lui reprocher de ne renseigner que sur la fonction glycopexique du foie. Mais dans l'hépatite graisseuse cette fonction est la seule qui soit touchée d'une façon aussi précoce et constante; c'est ici que l'on rencontre les éliminations de galactose les plus importantes.

Quelques causes d'erreur peuvent fausser les résultats de l'épreuve. Nous les résumons d'après N. Fiessinger, Walter et Thiébaud:

— La position du malade, selon qu'il est couché ou debout, détermine des variations sensibles des chiffres de la galactosurie.

— Chez les malades soumis au régime mixte, les urines contiennent des corps réducteurs autres que les sucres; l'acide urique, l'acide glycuronique etc... Dans ces cas, seul les deux premiers échantillons, qui précèdent les repas du midi et du soir, seront retenus en vue du dosage.

— Le galactose doit-être pur, et surtout, exempt de glucose; car ce dernier favorise sa fixation. C'est le phénomène d'« interférence » de N. Fiessinger et Schrupf.

— L'âge est un facteur dont on doit tenir compte chez les enfants; le galactose est d'autant plus fixé que le sujet est plus jeune.

— En cas de néphrite le galactose peut subir un arrêt partiel au niveau du rein.

b. EPREUVE FONCTIONNELLE DE LA GLYCOGÈNESE. — La transformation du glycogène hépatique en glucose, au fur et à mesure des besoins, a été nommée « glycogénèse ». L'épreuve qui permet son exploration, proposée par Lœper et Verpy, consiste à obtenir une *hyperglycémie provoquée* par l'injection intra-musculaire d'un milligramme d'adrénaline. Chez les sujets normaux on obtient, au bout d'une heure, une augmentation de la glycémie de 0 g. 40 environ. Elle est sensiblement réduite chez les insuffisants hépatiques.

B. Troubles du métabolisme de l'eau. — La perturbation du métabolisme aqueux représente un autre symptôme caractéristique de l'hépatite tuberculeuse. Elle se traduit par :

— *l'opsiurie*,

— *les œdèmes*.

L'opsiurie est le retard, après les repas, de l'élimination urinaire dont la maxima est nocturne au lieu d'être diurne comme à l'état normal.

Elle peut être mise en évidence par *l'épreuve de la diurèse provoquée*.

Chez le sujet normal, l'absorption massive de 600 cc d'eau provoque, dans les deux heures qui suivent, une polyurie aqueuse qui dépasse de 350 à 550 cc, l'élimination des deux heures précédentes. Tandis que, chez les opsiuriques, ce surcroît d'élimination est minime et s'échelonne sur un temps beaucoup plus prolongé.

Ce symptôme a été étudié, d'abord, par Gilbert, Lereboullet et M. Villaret qui l'attribuèrent à l'hypertension portale.

Mais la question fut reprise récemment par le Prof. N. Fiessinger et ses collaborateurs, et, à côté du rôle de l'hypertension portale, d'autres facteurs ont été révélés.

La traversée de l'eau est commandée par trois facteurs:

- La rapidité d'absorption digestive;
- Le mode d'équilibration circulatoire;
- La rapidité de l'élimination aqueuse.

Normalement, l'absorption digestive est équilibrée par l'élimination rénale, et ce, en raison directe de l'intensité de la circulation.

D'après les recherches de N. Fiessinger, Gajdos et Panayotopoulos, l'absorption se fait bien chez les opsiuriques, puisque leur plasma sanguin présente, une demi-heure après l'ingestion massive d'eau, une dilution supérieure à celle des sujets normaux.

Comment expliquer ce « paradoxe dilution-opsuirie » ?

Le rein est hors de cause, car les examens ne révèlent rien de pathologique de ce côté.

Le rôle de l'hypophyse est réel, mais identique chez le sujet normal et le malade déficient hépatique.

La diminution de la pression osmotique des albumines sanguines, conséquence de la dilution, peut être invoquée; mais le fait qu'il n'existe pas de parallélisme étroit entre la dilution plasmatique et la diurèse, lui oppose une sérieuse objection.

D'autre part, les faits suivants ont attiré l'attention des expérimentateurs:

Au cours de la diurèse provoquée par l'injection intraveineuse d'eau, la richesse en sel et en urée de l'élimination urinaire, obtenue par ce procédé, est supérieure à celle de la diurèse produite par ingestion.

En outre, l'importance de la diurèse est proportionnelle à la lenteur de l'injection.

Ce temps d'arrêt, qui précède le déclenchement de la diurèse, est le témoin de l'existence d'une « étape tissulaire » que doit traverser l'eau avant d'être éliminée. « *L'eau hété-*

rogène devient autogène ». Chez les opsiuriques cette « *auto-génisation* » de l'eau est perturbée parce que les tissus de ces malades sont déficients.

Le Prof. N. Fiessinger conclut :

« Tandis que le sujet normal régularise son équilibre humoral avec ses reins, les malades opsiuriques obtiennent, moins rapidement, le même effet avec leurs tissus. Ils sont opsiurique non par trouble de l'absorption digestive, mais par fixation tissulaire. »

Dans cette fixation interviennent forcément, après absorption et diffusion, les barrages viscéraux et périphériques, et c'est de cette façon qu'il faut invoquer, secondairement, le rôle de l'hypertension portale. »

L'œdème d'origine hépatique a retenu l'attention des cliniciens dès le début du 19^e siècle. Si d'abord, son indépendance vis-à-vis de l'ascite fut niée, très vite, les idées évoluèrent, et Monneret en 1852, M. Swinney en 1876, Giovanny en 1884, précisèrent successivement ses particularités.

Vers la fin du 19^e siècle, la notion de l'existence d'un œdème hépatique est déjà solidement établie. Désormais, la curiosité des chercheurs s'orientera vers sa pathogénie.

Gilbert l'attribue au rétrécissement de la veine cave inférieure par un processus d'endo et de périphlébite.

Hanot, en 1882, entrevoit déjà une altération de la cellule hépatique.

En 1914, Le Damany parle, pour la première fois,

d'« hépatites hydropigènes », et soupçonne le rôle possible de substances toxiques.

En 1921, Enot consacre sa thèse à la pathogénie de l'œdème hépatique.

Enfin, en 1937, mon maître, A. Lemaire, et son collaborateur, A. Varay, ont fait le point de nos connaissances actuelles à la lumière des recherches du Prof. M. Lœper, sur les substances hydropigènes.

L'année suivante, A. Varay, dans sa thèse, a repris la question sous une forme plus développée.

Au cours de l'hépatite des tuberculeux, les troubles du métabolisme de l'eau annoncent, à plus ou moins longue échéance, l'apparition de l'œdème dont la recherche doit être systématique (points déclives: lombes, face interne des cuisses).

Comme l'œdème de la néphrite hydropigène, il s'agit d'une infiltration blanche, molle, formant godet sous la pression du doigt.

Au début, léger et fugace, localisé aux régions déclives, l'œdème s'étend peu à peu et devient plus tenace au fur et à mesure de l'aggravation de l'état hépatique. Il peut prendre parfois les proportions d'un anasarque.

Le caractère fondamental de l'œdème hépatique est son indépendance de toute affection rénale ou cardiaque.

Nous essaierons de résumer ici, d'après A. Lemaire et A. Varay, la pathogénie si complexe de l'œdème hépatique.

Il faut envisager :

1° *Le rôle de la pression osmotique des protéines du sang.* — Les expériences de Starling et de Baylis ont montré que la pression osmotique des albumines plasmatiques joue un rôle considérable dans les échanges des liquides à travers la paroi des capillaires; l'hypoprotéinémie favorise la rétention interstitielle.

Abrami et Wallich ont décrit un syndrome des albumines sanguines dans l'insuffisance hépatique des cirrhoses, caractérisé par la diminution du taux de la sérine avec maintien ou augmentation de la globuline, ce qui se traduit par l'inversion du rapport sérine sur globuline.

Mais ces perturbations ne constituent pas un fait constant dans l'apparition des œdèmes, d'après les nombreuses observations de N. Fiessinger et M^{me} Gothié, de A. Lemaire et A. Varay.

D'autre part, l'hypoprotéinémie, provoquée expérimentalement, au moyen de l'intoxication phosphorée, du procédé des plasmaphérèses ou des régimes hypoazotés, n'aboutit à l'œdème que si l'on fait intervenir simultanément l'action hydropigène du sel.

On ne peut, par conséquent, attribuer aux albumines du sang un rôle exclusif dans la production de l'œdème.

2° *Le chlorure de sodium.* — Le pouvoir hydropigène du sel, surtout de l'ion sodium, est évident.

Mais chez les hépatiques ni l'ascite ni les œdèmes ne sont

influencés par le régime déchloruré.

Le chlorure de sodium n'est qu'un facteur favorisant.

3° *L'équilibre acido-basique.* — On sait, en clinique, que l'alcalose favorise la rétention de l'eau alors que l'acidose provoque la deshydratation.

Mais les constatations expérimentales sont contradictoires.

4° *Lipides.* — Pris individuellement, ni le cholestérol ni les acides gras ne sont miscibles à l'eau. Par contre, leur mélange est hydrophile.

Certains œdèmes s'accompagnent d'hypercholestérolémie mais ce fait n'est pas constant.

D'ailleurs, le taux du cholestérol étant habituellement en baisse chez les tuberculeux, on ne peut invoquer l'hypercholestérolémie comme étant à l'origine de l'œdème de l'hépatite tuberculeuse.

5° *L'eau constituant chimique.* — Nous ne reviendrons pas ici sur les troubles de la traversée aqueuse que nous avons étudiés à propos de l'opsiurie.

6° *Substances toxiques hydropigènes.* — Les capillaires sont particulièrement fragiles chez les hépatiques: les angiomes, les étoiles vasculaires, le purpura, les epistaxis sont fréquents chez ces malades.

Le signe du lacet traduit la méiopragie de rupture; le test de transsudation de N. Fiessinger met en évidence la méiopragie de perméabilité des vaisseaux capillaires.

En outre, l'intradermo-réaction à l'histamine est très intense chez les insuffisants hépatiques.

Il importe, par conséquent, de ne pas reléguer à l'arrière plan le rôle de la paroi filtrante dans la pathogénie de l'œdème.

Mais les facteurs incriminés jusqu'ici ne sont que des causes favorisantes. L'intervention d'un « intermédiaire chimique » s'imposait donc à l'esprit.

Le Prof Lœper et ses collaborateurs ont voulu découvrir cet intermédiaire chimique, et, en raison des particularités des réactions histaminiques, ils ont orienté leur enquête vers le groupe des imidazols qui s'apparentent à l'histamine.

On sait, en effet, que le choc histaminique compte parmi ses manifestations humorales l'inversion du quotient albumineux, l'hypercholestérolémie, la chute de la tension, etc...; au niveau du foie elle provoque le gonflement de cet organe et réduit notablement le courant sanguin de sortie. Enfin, l'intradermo-réaction produit, entre autres, une zone œdémateuse.

Au cours des hépatites parenchymateuses, on a trouvé les imidazols dans les urines, le sérum et le liquide d'œdème.

Inversement, des extraits désalbuminés de tissus, riches en imidazols, ainsi que les imidazols de synthèse, se sont montrés hydropigènes.

L'histamine, corps éminemment toxique, provient de la décarboxylation, en milieu acide, de l'histidine, constituant

normal de l'édifice protéique. De même, la tyramine se forme, par le même processus, à partir de la tyrosine.

Les corps histaminoïdes peuvent prendre naissance dans l'intestin sous l'action de certains germes anaérobies à la condition que le milieu soit acide.

L'acidification du milieu intestinal est réalisée probablement par la bile pathologique, car, M. Chiray, J. Dieryck et M^{me} Dierick ont montré en 1938, qu'en cas d'altération de la cellule hépatique, le pH de la bile évolue vers l'acidité.

Les imidazols peuvent exister dans les aliments avant l'ingestion.

L'autolyse des cellules hépatiques produit également des imidazols.

PONCTION BIOPSIE DU FOIE

La ponction-biopsie du foie consiste à prélever sur le malade, par ponction et aspiration, une petite colonne de tissu hépatique en vue de l'examen histologique.

Elle fut proposée pour la première fois par Lucatello, en 1895. mais elle ne fut employée d'une façon systématique que depuis 1923, quand Bingel publia ses 100 cas de biopsie du foie. Sa technique a été mise au point, en 1941, par M. Chiray, N. Fiessinger et M. Roux.

Le matériel nécessaire se compose d'une aiguille de 1 mm. 5 de diamètre sur 6 cm. de longueur, à biseau assez long, aiguisée sur les deux faces de son extrémité. Elle est munie d'un mandrin et adaptée très exactement à une seringue de 5 cm³.

La ponction se fait sur n'importe quel point accessible dans la partie du foie qui déborde le rebord costal. On s'abstiendra des ponctions à l'aveuglette, pratiquées jadis à travers le 9^e espace intercostal droit, qui traversent le diaphragme et l'espace pleural, et qui exposent aux accidents hémorragiques en raison des mouvements respiratoires inverses des côtes et du diaphragme. De même, la méthode

conseillée par Ed. Baron, qui consiste à enfoncer l'aiguille légèrement à droite de l'épigastre, sous le rebord costal, dans la direction de l'aisselle droite, n'est pas sans danger.

Le malade étant dans la position optima et prévenu de la nécessité de suspendre sa respiration, pendant les quelques secondes que dure l'opération, on aseptise la peau à l'alcool iodé et on enfonce l'aiguille (stérilisée à sec), garnie de son mandrin, de 1 à 2 cm. en plein foie; on retire le mandrin et on fixe la seringue; on produit alors un vide et en même temps, on pénètre encore de 1 cm. en imprimant à l'aiguille un mouvement de rotation destiné à sectionner la base du cylindre de tissu hépatique aspiré.

Le fragment de foie se trouve soit dans l'aiguille soit dans la seringue au milieu de quelques gouttes de sang. Afin de faciliter sa recherche, Huard conseille d'aspirer avec la seringue montée, quelques cm³ de sérum physiologique que l'on chasse dans un tube à essai et qu'on remplace ensuite par le liquide fixateur.

On arrive ainsi à fixer, en quelques heures, le fragment prélevé, et à pratiquer, au plus tard le lendemain, l'examen histologique des coupes.

La ponction doit être précédée d'un examen complet de la crase sanguine comprenant: la détermination du temps de coagulation, du temps de saignement; la recherche du taux de la prothrombine; du signe du lacet. Tout état hémophilique ou hémogénique contre-indique la biopsie.

L'hémorragie représente l'accident le plus redouté. Avec

les anciennes techniques les cas de mort par hémorragie atteignaient une proportion de 2 %. Aujourd'hui, grâce aux précautions, elle est beaucoup plus rare.

L'infection constitue un autre accident possible. Elle peut être apportée du dehors ou provenir de la ponction d'un organe creux ou d'une collection suppurée. On l'évitera facilement en observant strictement les règles de l'asepsie-antisepsie et de la technique de la biopsie.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic positif de l'hépatite graisseuse est facile si l'on examine le foie systématiquement chez tout tuberculeux. L'examen physique suffit en général; mais dans les cas frustes les procédés de laboratoire seront utiles.

Certes, dans un but d'étude, on peut rechercher l'urobiline, la bilirubinémie, le coefficient de Maillard, la glycuronie provoquée, l'élimination du bleu ou du rose Bengale etc...; mais en pratique l'épreuve fonctionnelle la plus fidèle est la galactosurie provoquée.

En l'absence de biopsie, le diagnostic différentiel peut être discuté avec:

Le foie amyloïde qui s'observe au cours des suppurations chroniques des tuberculoses chirurgicales. Il s'accompagne souvent d'amylose splénique et rénale. Cliniquement, il se caractérise par un foie énorme, une albuminurie considérable et une diarrhée séreuse incoercible. L'épreuve de Bennhold, modifiée par Paunz, permet de déceler l'amylose grâce à l'affinité élective du rouge Congo pour la substance amyloïde *in vivo*. Elle consiste à mesurer le temps que met ce colorant à disparaître du sang après une injection intra-veineuse. La

disparition est accélérée en cas d'amylose.

Le foie cardiaque, qui n'est pas rare chez les bacillaires, est un gros foie douloureux, plus gros dans la station debout que dans la position couchée. Il coexiste avec un cœur hypertrophié et des signes d'hyposystolie. La tension artérielle est basse. On peut trouver un pouls hépatique et un reflux hépatojugulaire. A l'autopsie le foie est gorgé de sang et sa tranche présente l'aspect classique du « foie muscade ». M. Lœper, Perrault et Herrenschmidt pensent qu'à côté de la défaillance cardiaque et de l'artérite pulmonaire, la production d'histamine dans les foyers tuberculeux joue un rôle dans la pathogénie du foie cardiaque des tuberculeux.

La congestion active se caractérise par un gros foie douloureux surtout dans la position debout et à la palpation. Elle cède aux purgatifs, à la diète et au repos. Elle se rencontre au cours de la suralimentation.

L'hépatite tuberculeuse folliculaire est difficile à différencier de l'hépatite graisseuse; c'est avant tout la notion de la fréquence de la stéatose qui doit orienter le diagnostic.

FORMES CLINIQUES

Il y a des formes latentes, douloureuses, ictériques et celles associées à la sclérose.

La forme latente, la plus fréquente, se rencontre souvent chez des tuberculeux pulmonaires à lésions largement excavées et suppurées; rarement chez des phthisiques peu évolutifs ou des malades dont les lésions se sont cicatrisées (F. Frank); elle se voit aussi parfois en cours d'une tuberculose péritonéale ou intestinale.

La forme douloureuse est moins fréquente; elle s'accompagne, ainsi que son nom l'indique, de douleurs aussi bien spontanées que provoquées de la région hépatique.

La forme ictérique, dont quelques cas ont été rapportés récemment par MM. Ameuille et Lœper, traduit le stade terminal de la stéatose et indique une suppression fonctionnelle presque totale du parenchyme hépatique. L'ictère apparaît dans les dernières semaines de la maladie; les urines sont fortement chargées de pigments et de sels biliaires; les matières sont incomplètement décolorées. A l'autopsie on trouve un foie peu hypertrophié mais complètement envahi par la stéatose.

Classiquement l'association de la sclérose avec l'infiltration graisseuse n'est pas exceptionnelle. Pour notre part, nous ne l'avons jamais rencontrée chez nos malades dont nous avons examiné les coupes de biopsie. Il est vrai qu'aucune d'entre elles ne présentait des antécédents ou des stigmates d'athylysme.

On a décrit deux formes d'hybride de stéatose-sclérose :

a. — *L'hépatite scléro-graisseuse hypertrophique* d'Hutinel et de Sabourin, s'observe chez les tuberculeux avérés. Selon Hutinel il s'agit d'une tuberculose greffée sur une hépatite d'origine éthylique.

Au début, le foie est légèrement hypertrophié et douloureux à la pression. Les urines sont rares et contiennent de l'urobiline. L'épreuve de la galactosurie est troublée. Peu à peu, les signes d'insuffisance hépatique s'accroissent ; le subictère, des hémorragies, des selles diarrhéiques apparaissent. Mais l'ascite et la circulation collatérale, si elles existent, ne sont jamais importantes. L'aspect clinique se rapproche de celui d'un ictère grave subaigu. L'évolution de la tuberculose pulmonaire se précipite.

b. — *L'hépatite graisseuse atrophique ou sans hépatomégalie* d'Hanot et de Gilbert, se rencontre chez les tuberculeux latents.

Elle se caractérise par un foie atrophique ou de volume normal, une rate palpable, une ascite et une circulation collatérale atténuées ; en somme, c'est le tableau d'une cirrhose de Laënnec en miniature. Mais elle s'en distingue par la pré-

cocité des hémorragies digestives, la fréquence des poussées d'ictère et d'œdèmes passagers, et, surtout, par la lenteur de son évolution.

TRAITEMENT

Chez tout tuberculeux, il faut éviter l'apparition de l'hépatite en surveillant son régime et les médications qui risquent de léser le parenchyme hépatique.

On sera particulièrement circonspect dans l'emploi des sels d'or, de la créosote, de la thérapeutique huileuse.

L'hépatite une fois constatée, les injections d'extrait hépatique, le sulfate de soude à petites doses, le régime riche en hydrates de carbone et en protides essaieront de lutter contre elle. Il s'agit, en somme, d'un traitement purement symptomatique. Malheureusement, l'état de nos malades ne nous a jamais permis de tenter autre chose.

Mais peut-on faire mieux, du moins dans les cas pris au début?

— En 1929, Th. Haussmann a rapporté 17 cas d'hépatite chez des tuberculeux latents, au cours de la deuxième période de Ranke, traités avec succès par la tuberculine.

On sait qu'après les désastres causés par les premières tentatives, la tuberculinothérapie, mieux dosée et réservée strictement aux tuberculeux torpides, a été réhabilitée dans

certains pays.

Sans vouloir prendre parti, on peut se demander si l'antigène méthylique de Boquet et Nègre, ou le vaccin de Vaudremer, produits infiniment moins dangereux que la tuberculine, ne doivent pas être essayés dans l'hépatite graisseuse des tuberculeux torpides, ayant conservé un bon état général et absolument apyrétiques.

D'autre part, quelques faits expérimentaux sont susceptibles de suggérer à l'esprit des arguments thérapeutiques :

En 1935, Best et ses collaborateurs ont constaté que la présence de la Choline, dans le régime des rats, empêche l'augmentation de la graisse hépatique, même quand l'apport alimentaire est très élevé.

Ce fait a été confirmé par Mc Henry qui a montré, en outre, que la vitamine B1 joue un rôle antagoniste vis-à-vis de la choline, dans le phénomène de l'accumulation des lipides dans le foie.

Certes, la différence est grande entre le foie d'un tuberculeux et le foie sain d'un animal de laboratoire utilisé dans ces expériences. Néanmoins, il serait intéressant d'étudier, dans l'hépatite graisseuse tuberculeuse, les effets de l'administration de la choline soit sous sa forme médicamenteuse, soit sous forme de régime riche en cholestérol, associée à une réduction de l'apport en vitamine B1.

Le chlorhydrate de choline a été essayé déjà dans la tuberculose pulmonaire par J. Charles et Fr. Leuret de

Bordeaux.

Quant au cholestérol, son emploi est courant au cours de la tuberculose pulmonaire.

Dans ces conditions, l'utilisation de ces deux corps, dans la stéatose tuberculeuse, ne nous semble pas constituer une hérésie.

OBSERVATIONS

(dues à l'obligeance de M^r le Prof. Agrégé A. Lemaire.)

Obs. I

M^{me} Tys.. 22 ans.

Tuberculose pulmonaire bilatérale depuis 1934.

Foie : hypertrophié, mou, indolore.

Pas d'ascite, pas de subictère.

Cœur, reins et rate : normaux.

Epreuve de la galactosurie provoquée (le 16-2-42).

Mictions	Vol. en cc.	Galactose par litre
1.-	80	33 gr. 38
2.-	60	8 gr. 35
3.-	130	0 gr.
4.-	420	0 gr.

Epreuve de l'eau (le 20-2-42)

Urines de	Vol en cc.	Densité
21 h. à 7 h. (le 20-2)	650	1008
7 h. à 9 h.	90	1020
9 h. à 21 h.	1200	1010
21 h. à 7 h. (le 21-2)	500	1012
7 h. à 9 h.	335	1021
9 h. à 21 h.	500	1020

Biopsie du foie : infiltration graisseuse sans sclérose.

Obs. II

M^{me} Bl... 26 ans.

Tuberculose cavitaire bilatérale.

Début par épisode pneumonique ayant succédé à une cholécystectomie.

La malade souffrait depuis dix ans de nombreuses crises de colique hépatique.

Foie : hypertrophié et douloureux.

Sans ascite, sans circulation collatérale, sans subictère.

Gros œdèmes des membres inférieurs et de la région lombaire.

Aucun symptôme cardio-rénal.

Rate : non perceptible, non palpable.

Ex. du sang : glob. rouges 2.540.000
hémoglobine 75%

B. W. : négatif

Galactosurie provoquée (le 10-12-41).

Mict.	Vol. en cc	Gal. par litre.
1.-	65	18 gr. 44
2.-	105	4 gr. 45
3.-	110	traces
4.-	85	()

Biopsie : infiltration graisseuse diffuse sans sclérose.

Obs. III

M^{me} Ma.. 27 ans

Tuberculose pulmonaire bilatérale.

Foie : déborde le rebord costal de trois travers de doigt, sa limite supérieure n'est pas abaissée. Non douloureux,

non induré. Pas d'ascite, pas de subictère.

Cœur et reins : normaux.

Rate : non perceptible, non palpable.

Sang : B. W. négatif.

Légère diminution de l'hémoglobine et du nombre
des globules rouges.

Biopsie : infiltration graisseuse sans sclérose.

Obs. IV

M^{me} Ma... 23 ans.

Tuberculose pulmonaire gauche.

Foie : Hypertrophié, non douloureux, sans ascite, sans subictère.

Œdème des membres inférieurs et de la région lombaire.

Cœur et reins : Normaux.

Rate : Non palpable, non perceptible.

B. W. : Négatif.

Epreuve de la galactosurie provoquée (le 21-1-42)

Miet.	Vol. en cc.	Gal. par litre.
1.-	40	12, 25
2.-	55	7, 35
3.-	100	traces
4.-	210	0.

Rose bengale ; Taux du sang 15 mg. par litre.

$$\text{Rapport : } \frac{\text{Chlore glob.}}{\text{Chl. plasm.}} = 0,49$$

Epr. de la diurèse prov. (le 27-1-42)

Urines de	Vol en cc.	Densité
21 h. à 7 h. (le 27-1)	175	1021
7 h. à 9 h.	102	1016
9 h. à 21 h.	300	1019
21 h. à 7 h. (le 28-1)	750	1016
7 h. à 9 h.	160	1014

Biopsie ; infiltration graisseuse sans sclérose.

Obs. V

M^{me} Me... 31 ans.

Bacillose pulmonaire bilatérale depuis Avril 1941.

Foie : Hypertrophié, non douloureux, mou. Ni ascite, ni subictère.

Œdème des membres inférieurs.

Cœur, reins, rate : Normaux.

Epreuve de la galactosurie provoquée (le 4-3-42).

Mict.	Vol.	Gal. par litre
1.-	45	18 gr.
2.-	45	9 gr. 35
3.-	100	0
4.-	150	0

Cholestérolémie : 1 g. 80 par litre.

Bilirubinémie : 6 mg. 6 par litre.

B. W. : Négatif

Biopsie : infiltration graisseuse sans sclérose.

Obs. VI

M^{me} Re... 30 ans.

Bacillose pulmonaire bilatérale.

Foie : Hypertrophié, indolore, mou. N_i ascite, ni subictère.

Œdème des membres inférieurs.

Cœur, reins, rate : Normaux.

Ex. du sang : B. W. négatif.

$$\text{Rapport ; } \frac{\text{Chlore glob.}}{\text{Chl. plasm.}} = 0,42$$

Biopsie : Infiltration graisseuse.

Obs. VII

M^{me} Ro... 60 ans.

Bacillose du poumon droit. Hemoptisies.

Foie : hypertrophié de deux travers de doigt, sans ascite, sans subictère.

Œdème des membres inférieurs et de la région lombaire.

Cœur : tachycardie, rythme à trois temps avec éclat du deuxième bruit.

Rate : normale.

Reins : normaux.

Azotémie = Urée 0 g. 28 par litre.

Biopsie : Infiltration graisseuse.

Obs. VIII

M^{me} Le... 43 ans.

Bacillose pulmonaire bilatérale ayant débuté en Janvier 1942 avec une pleurésie droite.

Foie : hypertrophié de trois travers de doigt, mou, légèrement douloureux au niveau de l'épigastre.

Œdème des membres inf. et de la région lombaire.

Epanchement pleural à gauche.

B. W. = — Négatif.

Alb. = 0

Cœur : normal.

Epreuve de la galactosurie provoquée (le 4-3-42)

Mict.	Vol. en cc.	Gal. par litre.
1.-	50	18.
2.-	35	12. 90
3.-	145	2. 40
4.-	825	0.

Epreuve de la diurèse provoquée.

Urines de	Vol. en cc.	Densité
21 h. à 7 h.	1000	1005
7 h. à 9 h. (le 18-3-42)	50	1018
9 h. à 21 h.	1000	1005
21 h. à 7 h.	urines perdues	
7 h. à 9 h. (le 19-3-42)		
9 h. à 21 9.		
	55	1018
	250	1015

Biopsie : infiltration graisseuse sans sclérose.

Obs. IX

M^{me} Lep... 37 ans.

Bacillose pulmomaire depuis quinze ans.

Lésions caverneuses bilatérales.

Antécédents : Ictère à 4 ans. De temps à autre, troubles hépatiques.

Foie : Augmenté de trois travers de doigt, mou, légèrement sensible à la pression.

Œdème des membres inférieurs et de la région lombaire.

Rate ; non palpable.

Urines ; pas d'albumine.

B. W. ; négatif.

Biopsie ; infiltration graisseuse modérée à prédominance périportale. Pas de sclérose.

Obs. X

M^{me} Leg... 36 ans.

Bacilliose pulmonaire bilatérale.

Foie ; augmenté de quatre travers de doigt, mou.

Œdème des membres inférieurs.

Rate ; non palpable, non percutable.

Cœur et reins ; normaux.

B. W. ; négatif.

Epreuve de la galactosurie provoquée (le 8-1-42).

Mict.	Vol. en cc.	Gal. par litre.
1.-	50	11 g. 11
2.-	50	traces
3.-	155	0
4.-	575	0

Bilirubinémie (le 17-1-42) ; 3 mg. 5 par litre.

Biopsie ; infiltration graisseuse diffuse sans sclérose.

Obs. XI

M^{me} Ju... 23 ans.

Bacilliose pulmonaire bilatérale.

Foie ; déborde d'un travers de doigt, mou, indolore.

Cedème des membres inférieurs et de la région lombaire,

Cœur, reins, rate ; normaux.

B. W. ; négatif.

Biopsie ; infiltration graisseuse sans sclérose.

Obs. XII

M^{me} En... 36 ans.

Bacillose pulmonaire depuis 1930.

Lésions bilatérales.

Foie ; hypertrophié de quatre travers de doigt, mou, non douloureux à la pression.

Cedème des membres inf. et de la région lombaire.

Cœur ; tachycardie.

Rate ; non palpable.

Urines ; pas d'albumine.

Azotémie ; 0 g. 40 par litre.

Epreuve de la galactosurie provoquée (le 15-1-42).

Mict.	Vol. en cc.	Gal. par litre.
1.-	85	55 g. 55
2.-	70	58 g.
3.-	80	11 g. 90
4.-	130	traces

Biopsie ; énorme infiltration graisseuse diffuse, sans sclérose.

Obs. XIII

M^{me} Co... 44 ans.

Bacillose pulmonaire depuis juin 1940.

Lésions bilatérales modérées.

Foie : légère hypertrophie, non douloureux, mou.

Œdème des membres inférieurs,

Rate : normale.

Cœur : normal.

Urines : pas d'albumine.

Epreuve de la galactosurie provoquée (le 2-2-42).

Mict.	Vol. en cc.	Gal. par litre.
1.-	65	10 g. 85
2.-	30	2 g. 85
3.-	125	0
4.-	100	0

$$\text{Rapport : } \frac{\text{Chlore glob.}}{\text{Chl. plasm.}} = 0,57$$

Bilirubine 4,6 par litre.

Biopsie : légère infiltration graisseuse.

CONCLUSIONS

1. — L'hépatite graisseuse est une complication fréquente de la tuberculose pulmonaire.

2. — Elle se rencontre non seulement chez les sujets manifestement tuberculeux, mais aussi chez ceux dont les lésions sont plus ou moins refroidies.

3. — Dans sa forme habituelle elle se caractérise par :

a) un signe clinique isolé :

Le gros foie, mou, indolore, sans ascite et sans circulation collatérale notables, sans ictère, sans troubles importants de la crase sanguine, sans splénomégalie concomitante.

b) deux signes biologiques :

— Les troubles de la fonction glycopexique ;

— Les troubles du métabolisme de l'eau.

4. — Les troubles de la fonction glycopexique peuvent être mis en évidence par l'épreuve de la galactosurie provoquée, qui est la plus éloquente des épreuves fonctionnelles du foie.

5. — Les troubles du métabolisme de l'eau se manifestent

par :

a) L'opsiurie,

révélée grâce à l'épreuve de la diurèse provoquée de Vaquez et Cottet.

b) L'œdème,

symptôme important et fréquent de la stéatose tuberculeuse. Chez tous nos malades qui présentaient des œdèmes avec hépatomégalie, l'examen macroscopique et microscopique du foie nous a révélé une infiltration graisseuse.

6. — La pathogénie de l'œdème hépatique est complexe. A côté des facteurs favorisants tels que l'hypoprotéinémie, l'alcalose, la rétention chlorée, l'hypercholestérolémie, qui sont d'ailleurs inconstantes, il faut réserver une place prépondérante à la méiopragie des capillaires, et surtout, aux substances histaminoïdes hydropigènes telles que les imidazols étudiés par le Prof. Lœper.

7. — La ponction-biopsie du foie, pratiquée correctement, n'est pas dangereuse et constitue, désormais, un moyen de diagnostic parfait.

8. — Au cours de nos observations nous n'avons pas rencontré les formes scléro-graisseuses décrites par les classiques. La biopsie ne nous a jamais montré de la sclérose associée à la stéatose. Ce fait tient peut-être à la tempérance de nos malades.

9. — Le traitement de la stéatose tuberculeuse est purement symptomatique, en présence de lésions avancées qui

assombrissent l'avenir des malades. Il en était malheureusement ainsi dans les cas ayant fait l'objet de nos observations.

Nous pensons, néanmoins, qu'on est en droit de chercher autre chose, si les circonstances le permettent.

C'est ainsi qu'en nous inspirant des observations de quelques auteurs, nous plaiderons en faveur de l'emploi de l'antigénothérapie dans l'hépatite graisseuse des tuberculeux torpides, apyrétiques et en bon état général.

D'autre part, l'administration du chlorhydrate de choline et du cholestérol, accompagnée d'une réduction des apports en graisse et en vitamine B1, pourrait, peut-être, rendre service si l'on voulait voir quelque analogie entre les faits expérimentaux rapportés par Mc Henry et la stéatose tuberculeuse.

VU:
LE DOYEN
A. BAUDOUIN

VU:
M. LOEPER
PROFESSEUR

VU et PERMIS d'IMPRIMER
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS
Gilbert GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

- AUBERTIN (E.). — *Foie et tuberculose*; Bordeaux, Th. Méd. 1921-22, N° 90.
- ALBOT (G.). — *Hépatites et cirrhoses*; Paris, Masson, 1931.
- BARON (E.). — *Aspiration for removal of biopsy material*; Arch. Int. Med. 63: 276-289, febr. 1939.
- BERTRAND. — *De l'œdème, symptôme de l'insuff. hépatique*; Paris, Th. méd., 1922.
- BUDING. — *Dégénérescence graisseuse du foie*; Paris, Th. méd., 1936.
- CHIRAY (M.), DIERYCK (J.) et Mme DIERYCK. — *Essai de détermination de la valeur fonct. du foie par l'étude de l'équilibre acido-basique de la bile*. Bull. de l'Acad. de Méd. de Paris; 120: 335-341; 22 nov. 1938.
- CHIRAY (M.), ALBOT (G.) et DEPARIS (M.). — *Dépistage de l'hépatite par l'épreuve de la galactosurie*; Paris Méca. 1. 423-427; 16 mai 1936.
- ENOT (P.). — *Œdème d'origine hépatique*; Paris, Th. Méd. 1921.
- FIESSINGER (N.). — *Nouveaux procédés d'exploration fonct. du foie*; Paris, Masson, 1934.
- *Leçons sur les maladies du foie*; Paris, Maloine, 1935.
- FIESSINGER (N.), GAJDOS (A.) et PANAYOTOPOULOS (E.). — *Contribution à l'étude de la diurèse digestive*; Ann. du Méd. T. 41, N° 5, mai 1937, p. 345.

- GILBERT et SURMONT. — *La stéatose hépatique; étude physio-pathol.*; Paris. Méd., 1919, XXXI, 213-216.
- GOUGEROT (H.). — *Bacilloles non follicul.*; Paris, 1908, in-8°.
- HAUSSMANN (Th.). — *Path. u. klin. der in L. Rankestad. häufig. tuberkulosen Hepatitis*; Ztschr. f. Klin. Med., 111, 582-600, 1929.
- LAEDERICH (L.), MAMON (H.) et TEYSSIER COMMERSON. — *Adénopathie médiast. caséif. chez un adulte, atteint de tubercul. pulm. et d'hépatite*; B. de M. Soc. Méd. des Hôp. de Paris; 55: 467-469, 27 mars 1939.
- LEMAIRE (A.) et VARAY (A.). — *Les œdèmes des hépatiques; Etude chimique des œdèmes. Congrès Intern. de l'Insuff. hépatique*; Vichy, 16-18 sept. 1937.
- LÆPER et MOZZICONACCI. — *Le foie gras des tuberculeux*; Gazette des Hôpitaux, N° 77-78, sept. 1941.
- LÆPER (M.). — *Les hépatites*, Paris, Masson, 1937, in-8°.
- MAY et BRAILLON. — *Grande anasarque primitive, hépat. hypertr. graiss. tub. sans lésions rénales*. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 10 déc. 1934, 1597-1602.
- MAC HENRY (E.-W.). — *Vitamin B1 and fatty livers*, Journ. of physiology 89: 287-295, 9 avril 1937.
- MERKLEN, TURPIN et DUBOIS-ROQUEBERT. — *Un cas de cirrhose tub. hypertr.*; B. et M. Soc. Méd. des Hôp. de Paris; XIV, 1380-1383, 1921.
- MOUISSET. — *Cirrhose lat. chez les tuberculeux*; Lyon Méd. 1920 CXXIX, 213.
- NORDMANN et CADEAC. — *Cirr. hypertr. graiss. tub.*; Loire Méd. Saint-Etienne 1921, XXXV, 336.
- PICARD (R.), PERRIN (P.), FRANK (G.). — *Intérêt de la pratique systématique de la galactosurie provoquée et exam. radiol. de l'intest. chez les tuber. pulm. à lésions peu évo.*

lutif; fréquence de l'hépatite graisseuse latente; Rev. de la tuberculose, 3: 896-916, oct. 1939.

PONCET (A.). — *La tuberculose inflammatoire; Paris, Doin, in-12, 1912.*

ROUBAKINE (A.). — *Insuff. hépatique, chez les tuberculeux pulm.; Paris, Th. Méd., 1915-16.*

THIEBAUT (F.) et DIERYCK (J.). — *L'hépatite graisseuse tuberculeuse décelée par la galactosurie provoquée; Rev. de la Tub., N° 13, mars 1932, p. 256.*

VARAY (A.). — *Œdèmes hépatiques (pathogénie); Paris, Th. Méd., 1938.*

